

# Medicinrådets protokol for en fælles regional behandlingsvejledning vedrørende biologiske og målrettede syntetiske lægemidler til behandling af Crohns sygdom

## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

## Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets arbejde med en behandlingsvejledning. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

## Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	23. oktober 2019
Ikrafttrædelsesdato	23. oktober 2019
Dokumentnummer	60336
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 23. oktober 2019

## Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Crohns sygdom.....	4
2.2	Behandling af Crohns sygdom .....	5
2.3	Lægemidlerne .....	5
3	Kliniske spørgsmål .....	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	7
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	7
3.3	Valg af effektmål.....	7
4	Øvrige forhold .....	10
5	Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur .....	10
5.1	Søgning efter kliniske retningslinjer.....	10
5.2	Søgning efter primærstudier .....	11
5.3	Udvælgelse af litteratur .....	11
6	Kvalitetsvurdering .....	11
7	Databehandling og analyse .....	12
8	Referencer.....	13
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	15
10	Versionslog .....	16

## Forkortelser

BIOIBD:	Database for Biologisk Behandling af Inflammatoriske Tarmsygdomme
BMSL:	Biologiske og målrettede syntetiske lægemidler
CDAI:	<i>Crohn's Disease Activity Index</i>
DSGH:	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
GRADE:	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
IBDQ:	<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
i.v.:	Intravenøs
MeSH:	<i>Medical Subject Headings</i>
PCDAI:	<i>Pediatric Crohn's Disease Activity Index</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og outcome
PP:	<i>Per Protocol</i>
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
s.c.:	Subkutan
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TNF $\alpha$ :	Tumornekrosefaktor-alfa

## 1 Formål

Medicinrådet ønsker med den fælles regionale behandlingsvejledning at redegøre for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed af biologiske og målrettede syntetiske lægemidler<sup>1</sup> (BMSL) til behandling af Crohns sygdom. Medicinrådets behandlingsvejledning vil kun omfatte lægemidler, som anvendes efter førstevalgs medicinsk behandling, som er kortikosteroider (*Exclusive Enteral Nutrition* (flydende ernæring) i 4-6 uger, som kun benyttes til børn/unge), efterfulgt af recidivprofylaktiske behandlinger med immunsuppressive lægemidler som azathioprin, 6-mercaptopurin eller methotrexat. Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen redegøre for, om der er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, eller om to eller flere af lægemidlerne kan ligestilles.

Medicinrådet begrundede sin indstilling til en gennemgang af området, som følger:

- Den faglige placering af ustekinumab i Rådet for Anvendelse af Dyr sygehusmedicins (RADS) baggrundsnotat og behandlingsvejledning er utydelig og har givet anledning til en ændring af lægemiddelrekommandationen.

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen for Crohns sygdom ikke udfærdige en ny evidensgennemgang af lægemidler, der er godkendt til behandling af fistulerende Crohns, eller lægemidler, der er godkendt til børn med luminal Crohns sygdom. Medicinrådet har kun behandlet ét nyt lægemiddel (darvadstrocel) til komplekse perianale fistler ved Crohns sygdom, som ikke blev anbefalet som mulig standardbehandling, og har ikke vurderet nye lægemidler til behandling af børn med luminal Crohns sygdom. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at det nuværende baggrundsnotat og behandlingsvejledningen fra RADS gældende fra 2017 er tidssvarende på disse indikationer. Når Medicinrådets behandlingsvejledning er udarbejdet, vil de eksisterende anbefalinger udarbejdet af RADS blive indført heri.

## 2 Baggrund

### 2.1 Crohns sygdom

Crohns sygdom er en kronisk inflammatorisk tarmsygdom, der kan omfatte alle dele af mave-tarm-kanalen. Årsagen til sygdommens opståen og udvikling er ukendt [1]. Sygdommen ses oftest i overgangen mellem tynd- og tyktarmen. Betændelsen er karakteriseret ved at være segmentær og transmural, dvs. den kan gå igennem alle lag af tarmens væg. Symptomerne ved sygdommen er diarré (der kan være blodig), mavesmerter, vægttab og træthed. Den kroniske inflammatoriske tilstand kan på sigt medføre komplikationer i form af fistler og stenoser, hvor kirurgisk behandling kan være nødvendig [2,3]. Crohns sygdom kan også medføre symptomer i organer udenfor tarmen, i særdeleshed fra led, lever, øjne og hud (såkaldte ekstraintestinale manifestationer), og kan ledsages af komplikationer som knogleskørhed, nyresten og anæmi og hos børn medføre forsinket pubertet og vækstreardering [4].

Crohns sygdom er livsvarig med skiftende perioder af sygdomsaktivitet (recidiv) og remission. Sygdommen betragtes som værende i remission ved ophør af symptomer og ingen tegn på inflammation [2,5].

Sygdommen rammer hyppigst unge voksne mellem 20-30 år men kan debutere tidligere. Antallet af patienter med Crohns sygdom i Danmark blev i år 2013 anslået til 17.530, mens det vurderes, at ca. 9,1 pr. 100.000

---

<sup>1</sup> For tiden eksisterer der ikke målrettede syntetiske lægemidler til Crohns sygdom, men der er valgt samme nomenklatur som ved colitis ulcerosa.

patienter hvert år bliver diagnosticeret med Crohns sygdom [6]. Hos børn under 16 år er incidensen 3,7 pr. 100.000 [6].

Vurdering af sygdomsaktivitet er baseret på en klinisk helhedsvurdering. Denne beror især på forekomst af mavesmerter, diarré og almenbefindende, objektive fund og parakliniske undersøgelser såsom inflammationsmarkører i blod eller afføring og/eller endoskopi/billeddiagnostik. Børn/unge har ofte sværere sygdomsforløb end voksne [7]. Sygdomsaktiviteten kan inddeles i mild, moderat eller svær, og forskellige aktivitetsindices beskriver sygdomsaktiviteten og anvendes i kliniske kontrollerede undersøgelser, f.eks. CDAI (Crohn's Disease Activity Index (voksne)) og forskellige udgaver af PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index (børn/unge)). Patienter med moderat til svær aktiv sygdom har typisk generel dårlig trivsel [8].

## 2.2 Behandling af Crohns sygdom

Der er ingen medicinske behandlinger eller kirurgiske indgreb, der kan helbrede patienterne. Målet med behandlingen af den akutte sygdom er at inducere klinisk remission, at fastholde remission uden brug af kortikosteroider og at forbedre patientens livskvalitet. Da langvarig behandling med kortikosteroider er forbundet med væsentlige bivirkninger, er det ligeledes et mål at mindske patienternes brug heraf.

Ved sygdomsaktivitet vil patienterne sædvanligvis først blive behandlet med kortikosteroider (eller *Exclusive Enteral Nutrition* (flydende ernæring) i 4-6 uger, som kan benyttes til børn/unge), efterfulgt af recidivprofylaktisk behandling med immunosuppressiva som azathioprin, 6-mercaptopurin eller methotrexat. Hvis sygdommen ikke kan holdes i remission med immunosuppressiv behandling, eller hvis sygdommen ikke kan bringes i remission ved brug af kortikosteroid behandling, kan behandling med et af de i tabel 1 beskrevne lægemidler igangsættes efter Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi (DSGH) retningslinjer [8].

RADS har i 2016 ligestillet de tre lægemidler adalimumab, infliximab og vedolizumab, mens ustekinumab kan anvendes herefter [9].

Der findes ingen præcis opgørelse over andelen af danske patienter med Crohns sygdom, der er i behandling med et BMSL. På baggrund af data fra Region Nordjylland skønnes det på landsplan, at der er ca. 4.000 patienter med Crohns sygdom i behandling, og at ca. 600 patienter pr. år starter ny behandling med et af de lægemidler, som indgår i behandlingsvejledningen. En undersøgelse af børn i perioden fra 1998-2008 viste, at ca. 29-41 % var i behandling med et TNF-hæmmende lægemiddel 5 år efter diagnosen [10].

## 2.3 Lægemidlerne

I tabel 1 ses en oversigt over de lægemidler, som er godkendt af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) til behandling af Crohns sygdom hos voksne, som har haft utilstrækkelig respons, mistet respons på, var intolerante over for eller har kontraindikationer mod behandling med kortikosteroider, 6-mercaptopurin, azathioprin eller methotrexat.

**Tabel 1: Oversigt over lægemidler indiceret til behandling af moderat til svær aktiv Crohns sygdom**

ATC-kode	Indholdsstof	Virkningsmekanisme	Dosering og administrationsform
L04AA33	Vedolizumab	$\alpha 4\beta 7$ -integrin-hæmmer	<u>Induktionsdosis</u> I.v. 300 mg uge 0, 2 og 6.  <u>Vedligeholdelsesdosis</u> I.v. 300 mg hver 8. uge.
L04AB02	Infliximab	TNF $\alpha$ -hæmmer	<u>Induktionsdosis</u> I.v. 5 mg/kg uge 0, 2 og 6.  <u>Vedligeholdelsesdosis</u> I.v. 5 mg/kg hver 8. uge.
L04AB04	Adalimumab	TNF $\alpha$ -hæmmer	<u>Induktionsdosis</u> S.c. 160 mg uge 0, 80 mg uge 2.  <u>Vedligeholdelsesdosis</u> S.c. 40 mg hver 2. uge.
L04AC05	Ustekinumab	Interleukin 12/23-hæmmer	<u>Induktionsdosis</u> Uge 0: I.v. 260 mg ( $\leq 55$ kg); 390 mg ( $> 55 - \leq 85$ kg); 520 mg ( $> 85$ kg).  <u>Vedligeholdelsesdosis</u> S.c. 90 mg uge 8 og herefter hver 12. uge.

Doseringen af infliximab og ustekinumab er baseret på patientens vægt. Fagudvalget anslår, at patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom i gennemsnit vejer ca. 75 kg<sup>2</sup>.

### 3 Kliniske spørgsmål

Nedenstående kliniske spørgsmål angiver de primære problemstillinger, som ønskes afdækket i denne behandlingsvejledning. Til hvert klinisk spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, interventionerne, alternativ til interventionerne (komparator) samt de effektmål, som lægemidlernes virkning skal vurderes på (effektmål). Dette betegnes på engelsk PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcomes).

Patienter, som ikke har modtaget anden behandling end førstevalgs medicinsk behandling, som omfatter behandling med kortikosteroider, azathioprin, 6-mercaptopurin eller methotrexat, betegnes som BMSL-naive patienter. Patienter, som har modtaget behandling med et eller flere BMSL, betegnes som BMSL-erfarne. Fagudvalget finder det vigtigt at se på både BMSL-naive og BMSL-erfarne patienter, da effekten af lægemidler kan være forskellig i de to populationer. Der er derfor opstillet 2 kliniske spørgsmål, som ønskes besvaret i behandlingsvejledningen.

<sup>2</sup> Data er opgjort på baggrund af patienter fra Region Nordjyllands database over patienter med Crohns sygdom.

### 3.1 Klinisk spørgsmål 1

**Er der klinisk betydende forskelle mellem biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL) til behandling af voksne BMSL-naive patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom?**

*Population*

Voksne BMSL-naive patienter ( $\geq 18$  år) med moderat til svær aktiv Crohns sygdom, der opfylder kriterierne for behandling (jf. afsnit 2.2).

*Interventioner (dosering i henhold til tabel 1)*

Vedolizumab

Infliximab

Adalimumab

Ustekinumab.

*Komparator*

Interventionerne som angivet ovenfor vil blive sammenlignet indbyrdes.

*Effektmål*

Angivet i tabel 2.

### 3.2 Klinisk spørgsmål 2

**Er der klinisk betydende forskelle mellem biologiske og målrettede syntetiske lægemidler (BMSL) til behandling af voksne BMSL-erfarne patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom?**

*Population*

Voksne BMSL-erfarne patienter ( $\geq 18$  år) med moderat til svær aktiv Crohns sygdom, der opfylder kriterierne for behandling med lægemidler (jf. afsnit 2.2).

*Intervention (dosering i henhold til tabel 1)*

Vedolizumab

Infliximab

Adalimumab

Ustekinumab.

*Komparator*

Interventionerne som angivet ovenfor vil blive sammenlignet indbyrdes.

*Effektmål*

Angivet i tabel 2.

### 3.3 Valg af effektmål

Tabel 2 indeholder de effektmål, som fagudvalget finder nødvendige for at vurdere, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne. Derudover er der taget stilling til vigtigheden af de valgte effektmål og opsat grænser for mindste klinisk relevante forskelle.

Fagudvalget vil i vurderingen af absolutte forskelle, inddrage konfidensintervaller for at tage højde for usikkerheden omkring punkttestimatet.



**Tablet 2: Liste over effektmål.** For hver effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel.

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Klinisk remission, efter induktionsbehandling (uge 6-8)	Kritisk	Andel patienter, som opnår CDAI-score $\leq 150$	10 procentpoint
Systemisk steroidfri remission, vedligeholdelsesbehandling (uge 52)	Kritisk	Andel patienter, som ikke er i systemisk kortikosteroidbehandling efter 52 uger og har en total CDAI-score $\leq 150$	10 procentpoint
Alvorlige uønskede hændelser*	Kritisk	Andel patienter, der oplever en eller flere alvorlige uønskede hændelser	5 procentpoint
		Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil	Ikke relevant
Endoskopisk/billeddiagnostisk remission, vedligeholdelsesbehandling (uge 52)	Vigtig	Andel patienter, som opnår endoskopisk/billeddiagnostisk remission	10 procentpoint
Livskvalitet*	Vigtig	Andel patienter, der opnår score $\geq 170$ på Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)	10 procentpoint
		Forskel i ændring fra baseline på IBDQ	16 point

\* For disse effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Såfremt der ikke eksisterer data med de angivne tidshorisonter, ønsker fagudvalget data med en så lang opfølgningstid som muligt. Fagudvalget ønsker ligeledes data med en så lang opfølgningstid som muligt for effektmål omhandlende lægemidlets sikkerhed. Hvis der er forskel på måden, de enkelte effektmål opgøres på tværs af studier, vil fagudvalget vurdere, hvorvidt effektmålene er sammenlignelige.

### *Kritiske effektmål*

#### Klinisk remission, efter induktionsbehandling

Fagudvalget finder, at klinisk remission efter induktionsbehandlingen, i uge 6-8, er et kritisk effektmål, da tidlig remission er afgørende for den videre behandling af patienten [8].

Crohn's Disease Activity Index (CDAI) er det mest anvendte scoringssystem i kliniske studier til at vurdere sygdomsaktivitet og dermed klinisk remission hos patienter med Crohns sygdom [11,12]. CDAI-scoren går fra 0 til ca. 600, hvor en høj score indikerer mere sygdomsaktivitet. CDAI-scoren er baseret på syv døgns registrering af patientens diarréer, abdominale smerter og generelle velbefindende, herudover indgår ekstraintestinale manifestationer, brug af obstipantia, udfyldning i abdomen, hæmatokritværdi og kropsvægt. Det er generelt accepteret, at klinisk remission er defineret ved en CDAI-score  $\leq 150$  [12].

I en international undersøgelse med 46 klinikere var størstedelen af de adspurgte enige i, at den mindste klinisk relevante forskel for klinisk remission er 10 procentpoint ved sammenligning af to lægemidler [13]. Fagudvalget er enige i denne vurdering og har lagt dette til grund i vurderingen.

#### Systemisk steroidfri remission, vedligeholdelsesbehandling (uge 52)

Langvarig behandling med systemiske kortikosteroider kan være forbundet med væsentlige bivirkninger. Fagudvalget finder derfor, at systemisk steroidfri remission efter 52 uger er et kritisk effektmål, da det er afgørende, at patienten ikke er i langvarig systemisk kortikosteroidbehandling og samtidig opretholder en langtidseffekt.

Systemisk steroidfri remission er defineret ved, at patienterne ikke er i systemisk kortikosteroidbehandling og har en total CDAI-score  $\leq 150$  i uge 52. CDAI-scoresystemet er beskrevet ovenfor.

Fagudvalget vurderer, at hvis mere end 10 procent flere patienter opnår systemisk steroidfri remission ved behandling med et eller flere af lægemidlerne i forhold til et andet, er der en klinisk relevant forskel mellem lægemidlerne.

### Bivirkninger

Bivirkninger belyser de negative konsekvenser, patienterne kan opleve ved behandling med lægemidlet. Da Crohns sygdom er en livslang sygdom, og der ikke findes nogle kurative lægemidler, anser fagudvalget bivirkninger som et kritisk effektmål. Fagudvalget ønsker at se på bivirkninger ud fra et kvantitativt mål, alvorlige uønskede hændelser og et kvalitativt mål i form af en narrativ beskrivelse af bivirkningsprofilerne for lægemidlerne.

*Alvorlige uønskede hændelser:* Fagudvalget finder, at andelen af patienter, som oplever en eller flere alvorlige uønskede hændelser, er særligt relevant for vurderingen af, om lægemidlerne kan ligestilles til behandling af Crohns sygdom. Fagudvalget vurderer derfor, at alvorlige uønskede hændelser er et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 procentpoint i andelen af patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser ved behandling med et eller flere af lægemidlerne, er klinisk relevant.

*Bivirkninger:* Fagudvalget vil derudover foretage en kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofiler af de enkelte lægemidler, med henblik på at vurdere bivirkningernes alvorlighed, type, hyppighed og håndterbarhed. Fagudvalget ønsker særligt at belyse, hvor lægemidlerne adskiller sig fra hinanden.

### *Vigtige effektmål*

#### Endoskopisk/billeddiagnostisk remission, vedligeholdelsesbehandling (uge 52)

Fravær af inflammation i tarmen er et vigtigt behandlingsmål for patienter med Crohns sygdom, idet mukosal heling associerer til et bedre forløb af Crohns sygdom. Endoskopi (eller anden billeddiagnostik) er objektive metoder til at definere mukosal heling.

Til at vurdere endoskopisk remission kan anvendes Crohn's disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS). En CDEIS-score på mindre end 3 indikerer endoskopisk remission.

I en international undersøgelse med 46 klinikere var størstedelen af de adspurgte enige i, at den mindste klinisk relevante forskel for klinisk remission er 10 procentpoint ved sammenligning af to lægemidler [13]. Fagudvalget er enige i denne vurdering og fastsætter den mindste klinisk relevante forskel til 10 procentpoint for dette effektmål.

#### Livskvalitet

Da patienternes livskvalitet påvirkes betragteligt ved moderat til svær aktiv Crohns sygdom, finder fagudvalget, at livskvalitet er et vigtigt effektmål. Til at måle livskvalitet anvendes IBDQ; et velvalideret, sygdomsspecifikt livskvalitetsinstrument, der vægter symptomer og problemer, der er særlige for patienter med inflammatoriske tarmsygdomme [14]. Spørgeskemaet består af 32 spørgsmål fordelt på fire dimensioner: afføringssymptomer, emotionel sundhed, systemiske symptomer og social funktion. Skalaen går fra 32 til 224, hvor en højere værdi indikerer bedre livskvalitet.

I litteraturen er det angivet, at patienter, som er i remission, typisk har en score på IBDQ-skalaen mellem 170-190 [15]. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 procentpoint i andelen af patienter, der opnår en samlet score på minimum 170, er klinisk relevant.

Det er ligeledes angivet i litteraturen, at en ændring på  $\geq 16$  point fra baseline er klinisk relevant og indikerer behandlingsrespons [15,16]. Fagudvalget ønsker derfor også data for gennemsnitlig ændring fra baseline og vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en ændring på  $\geq 16$  point.

## 4 Øvrige forhold

Fagudvalget udarbejder anbefalinger for initiering af behandling, skift, seponering, interval- og dosisjustering og monitorering af effekt for de udvalgte lægemidler. Anbefalingerne udarbejdes ud fra den fundne litteratur. Foreligger der ikke data for disse problemstillinger, vil vurderingerne være baseret på fagudvalgets kliniske erfaring.

Der vil ikke blive udført en systematisk litteratursøgning på patientværdier og præferencer, men litteratur udvalgt på baggrund af den systematiske søgning for de kliniske spørgsmål, og som omhandler patientværdier og præferencer, vil kunne blive inddraget i vurderinger af lægemidlernes indbyrdes placering og ligestilling. Patientværdier og præferencer kan ligeledes indgå i vurderingen ved at inddrage viden og erfaring fra fagudvalget.

## 5 Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Litteratursøgning gennemføres i henhold til Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde [17].

### 5.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Til belysning af de kliniske spørgsmål søges først efter guidelines på engelsk og nordiske sprog. Der søges i:

- National Guidelines Clearinghouse (USA)
- Guidelines International Network
- NICE (Storbritannien)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Skotland)
- IQWiG (Tyskland)
- EUNetHTA
- Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (Sverige)
- Helsedirektoratet (Norge)
- Kunnskapssenteret/FHI - Folkehelseinstituttet (Norge)
- Cochrane library, HTA.

Hvis der findes kliniske retningslinjer, som ud fra Medicinrådets vurdering er udført metodemæssigt forsvarligt (se afsnit 6), indeholder de nødvendige informationer til en opdatering, og hvor de benyttede in- og eksklusionskriterier svarer til de i protokollen beskrevne PICO (population, intervention, komparator og outcome (effekt mål)) benyttes denne/disse. Søgningen efter relevante guidelines afgrænses til inklusion af litteratur 3 år tilbage, da ustekinumab i 2016, som seneste lægemiddel, blev godkendt til behandling af Crohns sygdom.

## 5.2 Søgning efter primærstudier

Der vil blive søgt efter systematiske oversigtsartikler og primærartikler. Eventuelle andre oversigtsartikler, som fagudvalget har kendskab til, der ikke er systematiske, vil kun blive anvendt til at sammenholde referencer med inkluderede primærartikler.

Litteratursøgningen efter oversigts- og primærartikler gennemføres i nedenstående databaser.

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Systematiske oversigtsartikler	X	X	X	
Primærartikler		X	X	X

For alle databaser gælder, at der søges i den senest tilgængelige udgave. For MEDLINE indebærer dette, at også en særlig database med endnu ikke indekserede artikler bliver inkluderet.

Der vil blive søgt efter randomiserede kontrollerede forsøg (RCT). Lægemidlernes generiske navne inkluderes i søgningen sammen med deres handelsnavne. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH), inkluderes disse i søgningen, ligesom der tages højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser.

## 5.3 Udvælgelse af litteratur

To personer screener uafhængigt af hinanden de fundne guidelines og vurderer, om de er relevante for besvarelsen af de kliniske spørgsmål.

To personer screener uafhængigt af hinanden på titel- og abstractniveau de systematiske oversigtsartikler og primærartikler, som fremkommer ved søgningen. Studierne vil blive udvalgt på baggrund af, om de opfylder kriterierne for population, intervention, komparator, effekt mål samt studiedesign.

Alle studier, som vurderes at være relevante af mindst én person, vil blive diskuteret af mindst to personer og herefter in- eller ekskluderet på baggrund af konsensus. To personer gennemlæser hernæst uafhængigt af hinanden disse udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurderer, hvorvidt de skal inkluderes. Uoverensstemmelser drøftes af mindst to personer, og hvis der ikke kan opnås enighed om in- eller eksklusion, drøftes det med en tredje person.

Hvis systematiske oversigtsartikler ikke lever op til kvalitetskravene eller kan besvare de kliniske spørgsmål, vil de blive læst med henblik på besvarelsen af øvrige forhold, dvs. initiering, skift, seponering, interval- og dosisjustering samt monitorering af effekt for de enkelte lægemidler. Systematiske oversigtsartikler bliver desuden brugt til at krydstjekke litteratursøgningen.

Primærartikler, som omhandler randomiserede kontrollerede studier, inkluderes. Andre studiedesigns end RCT medtages som udgangspunkt ikke, medmindre fagudvalget har kendskab til, at der findes relevant information i andre studier, som ikke er RCTs.

## 6 Kvalitetsvurdering

Udvalgte guidelines vurderes af to uafhængige personer på deres kvalitet vha. AGREE II. To personer vurderer uafhængigt af hinanden anvendeligheden af systematiske oversigtsartikler vha. AMSTAR. Den samlede evidens kvalitet vurderes vha. GRADE.

## 7 Databehandling og analyse

Dataekstraktion foretages uafhængigt af to personer. Der vil blive udført en komparativ analyse for hvert effektmål på baggrund af relevant data ekstraheret fra de inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol (PP)) samt anvendt statistisk metode. Resultater for ITT-populationen skal, hvis muligt, angives, hvis komparative analyser i udgangspunktet ikke er baseret på denne population. Hvis de ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

For dikotome effektmål (dvs. effektmål, som kun har to mulige udfald f.eks. enten ”ja” eller ”nej”) vil alle statistiske analyser foregå på den relative skala (relativ risiko eller hazard ratio).

Eventuelle omregninger til absolutte forskelle vil blive baseret på den estimerede relative forskel anvendt på et antaget niveau på hændelsesraten for et af de relevante behandlingsalternativer, som kan defineres af fagudvalget. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med det valgte relevante behandlingsalternativ.

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, skal der foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. For alle kliniske spørgsmål vil der blive foretaget netværksmetaanalyser, hvis der findes evidens til et sammenhængende netværk med mindst fire alternativer (inklusive en eventuel fælles komparator). Hvis det vurderes, at netværksmetaanalyser ikke vil være metodisk forsvarlige at gennemføre, vil den tilgængelige evidens blive opsummeret ved hjælp af parvise metaanalyser og indirekte justerede analyser (Buchers metoder), i det omfang det vurderes forsvarligt fra et metodisk ståsted.

Netværksmetaanalyser vil blive baseret på den arm-baserede netværksmetaanalysemetode som beskrevet i Salanti [18]. Alle netværksmetaanalyser gennemføres i WinBUGS version 1.4.3 (Imperial College and MRC, UK). De statistiske analyser baseres på binomial likelihoods for dikotome effektmål. Der vil for hver enkelt analyse blive foretaget en vurdering af, om de inkluderede studier er tilstrækkelig ens til at forsvare brug af en fixed effects model; hvis dette ikke er tilfældet, vil analyserne blive baseret på random effects modeller. For hvert effektmål rangeres de relevante alternativer i henhold til sandsynligheden for at give det bedste resultat for hvert effektmål. Disse rangeringer er baseret på arealet under den kumulative rangeringskurve. De fremkomne rangeringer skal tolkes med varsomhed under hensyntagen til estimerer på effekt og vurderingen af evidensens kvalitet.

For kontinuerlige effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, skal eventuelle metaanalyser baseres på Standardized Mean Difference (SMD). Den estimerede SMD skal omregnes til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelse for den foretrukne skala i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Valget af syntesemetode begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

## 8 Referencer

1. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* [internet]. 2012;380(9853):1590–605. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60026-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60026-9)
2. Lichtenstein GR, Loftus E V., Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481–517.
3. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(1):3–25.
4. Isene R, Bernklev T, Høie O, Munkholm P, Tsianos E, Stockbrügger R, et al. Extraintestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis: results from a prospective, population-based European inception cohort. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(3):300–5.
5. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant R V, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324–38.
6. Lophaven SN, Lynge E, Burisch J. The incidence of inflammatory bowel disease in Denmark 1980–2013: a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(7):961–72.
7. Malham M, Jakobsen C, Vester-Andersen MK, Lo B, Paerregaard A, Vind I, et al. Paediatric onset inflammatory bowel disease is a distinct and aggressive phenotype – a comparative population-based study. *GastroHep*. 2019;ygh2.368.
8. Dahlerup JF, Fallingborg J, Hvas CL, Kjeldsen J, Munck LK, Nordgaard-lassen I, et al. Guideline biologisk behandling. 2013;1–13.
9. RADS. Baggrundsnotat for dyre lægemidler til behandling af kroniske inflammatoriske tarmsygdomme. 2017.
10. Larsen MD, Qvist N, Nielsen J, Kjeldsen J, Nielsen RG, Nørgård BM. Use of Anti-TNF $\alpha$  Agents and Time to First-time Surgery in Paediatric Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *J Crohn's Colitis*. 2016;10(6):650–6.
11. Ni RS, Daperno M, Scaglione N, Na AL, Rocca R, Pera A. CD\_disease activity indices.pdf. 2003;17(Table 1):11–7.
12. Freeman HJ. Use of the Crohn's disease activity index in clinical trials of biological agents. *World J Gastroenterol*. 2008;14(26):4127–30.
13. Olivera P, Sandborn WJ, Panés J, Baumann C, D'Haens G, Vermeire S, et al. Physicians' perspective on the clinical meaningfulness of inflammatory bowel disease trial results: an International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease ( IOIBD ) survey. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:773–83.
14. Alrubaiy L, Rikaby I, Dodds P, Hutchings HA, Williams JG. Systematic review of health-related quality of life measures for inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2015;9(3):284–92.
15. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;122:512–30.
16. Irvine E, Feagan B, Rochon J, Archambault A, Fedorak R, Groll A, et al. Quality of life: A valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1994;106(2).

17. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi. version 1.2. [internet]. 2017. Tilgængelig fra: [http://medicinraadet.dk/media/6309/metodehaandbog-12-nye-laegemidler\\_med-aendningslog\\_opd05122017.pdf](http://medicinraadet.dk/media/6309/metodehaandbog-12-nye-laegemidler_med-aendningslog_opd05122017.pdf)
18. Salanti G, Higgins JP, Ades A, Ioannidis JP. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res.* 2008;17(3):279–301.

## 9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende inflammatoriske tarmsygdomme

*Forvaltningslovens § 3, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.*

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Jens Kjeldsen Professor, overlæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Jan Fallingborg Ledende overlæge	Region Nordjylland
Jens Frederik Dahlerup Specialeansvarlig overlæge, lektor, dr.med.	Region Midtjylland
Ove B. Schaffalitzky de Muckadell Professor, overlæge	Region Syddanmark
Lars Kristian Munch Overlæge, dr.med., lektor	Region Sjælland
Inge Nordgaard-Lassen Ledende overlæge, dr.med.	Region Hovedstaden
Thomas Loof Hedegård Cand.pharm., farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jesper Hallas Professor, overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Charlotte Nielsen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Anders Pærregaard Overlæge, dr.med.	Inviteret af formanden

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
Sekretariatets arbejdsgruppe: Nicoline Kerzel Duel (projekt- og metodeansvarlig) Susanne Thiesen Gren (projektdeltager) Jeppe Schultz Christensen (projektdeltager) Ilse Linde (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard Jensen (biostatistiker) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Tenna Bekker (teamleder)



## 10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	23. oktober 2019	Godkendt af Medicinrådet.